１．３．２　外国における不具合の発現状況

（１）MDR にて報告された不具合情報

MDR にて報告された不具合情報を下記に示す。

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに MDR に報告された報告件数は合計で[redacted]件であった。これらの不具合情報のうち、傾向としては同じなので 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの間に患者に発生した副作用、および装置の不具合では代表して次のとおり述べる。

①患者に発生した副作用について

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に患者に発生した副作用について下記に示す。

表 1-3-1　患者に発生した副作用　　調査日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

	件数	副作用総数に対する割合	ﾊﾟﾙｽｼﾞｪﾈﾚｰﾀ出荷数に対する割合※	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
発作	[redacted]	27.1%	3.2%	[redacted]				
感染		12.6%	1.5%					
死亡		4.4%	0.5%					
疼痛		3.8%	0.4%					
刺激による痛み		3.7%	0.4%					
声帯麻痺		3.3%	0.4%					
SUDEP(突然死)		3.2%	0.4%					
刺激が感知されない		2.9%	0.3%					
効果が不十分		2.5%	0.3%					
パルスジェネレータの移動		2.4%	0.3%					
発作強度の増加		1.5%	0.2%					
創傷離開		1.4%	0.2%					
うつ病		1.3%	0.2%					
パルスジェネレータの露出		1.2%	0.1%					
術後の徐脈		1.1%	0.1%					
新たな種類の発作の出現		1.0%	0.1%					
呼吸困難		0.9%	0.1%					
嚥下障害		0.9%	0.1%					
睡眠時無呼吸		0.9%	0.1%					
腫れ		0.8%	0.1%					
筋肉の痙攣		0.8%	0.1%					
リード線の突出		0.8%	0.1%					
痙攣		0.7%	0.1%					
刺激異常		0.7%	0.1%					
発作持続時間の延長		0.7%	0.1%					
リード線の露出		0.7%	0.1%					
その他		0.7%	0.1%					
装置の移動		0.6%	0.1%					
頻脈		0.6%	0.1%					
失神		0.6%	0.1%					
声帯不全麻痺		0.6%	0.1%					
術中の心停止		0.5%	0.1%					
術後の不整脈		0.5%	0.1%					
パルスジェネレータの突出		0.5%	0.1%					

	件数	副作用総数に対する割合	ﾊﾟﾙｽｼﾞｪﾈﾚｰﾀ出荷数に対する割合※	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
声の変化	[redacted]	0.5%	0.1%	[redacted]				
術中の徐脈		0.5%	0.1%					
限局性のアレルギー反応		0.5%	0.1%					
電極の移動		0.5%	0.1%					
咳		0.4%	0.1%					
肺炎		0.4%	0.0%					
血清腫		0.4%	0.0%					
嘔吐		0.4%	0.0%					
無呼吸		0.4%	0.0%					
認知変化		0.4%	0.0%					
頭痛		0.3%	0.0%					
自殺念慮		0.3%	0.0%					
自殺の素振り		0.3%	0.0%					
術後の誤嚥		0.3%	0.0%					
術後の心停止		0.3%	0.0%					
体重減少		0.3%	0.0%					
低血圧		0.2%	0.0%					
神経損傷		0.2%	0.0%					
斑状出血		0.2%	0.0%					
吐き気		0.2%	0.0%					
摘出時の有害事象の発生		0.2%	0.0%					
ぜんそく		0.2%	0.0%					
チアノーゼ		0.2%	0.0%					
発作持続時間の延長		0.2%	0.0%					
リード線が引っ張られる感覚		0.2%	0.0%					
躁病エピソード		0.2%	0.0%					
縛り付けた箇所の突出		0.2%	0.0%					
自殺未遂		0.2%	0.0%					
腫瘤		0.2%	0.0%					
瘢痕化		0.2%	0.0%					
乳癌		0.1%	0.0%					
持続的刺激を感知する		0.1%	0.0%					
排膿		0.1%	0.0%					
高血圧		0.1%	0.0%					
低酸素症		0.1%	0.0%					
治癒障害		0.1%	0.0%					
傷害事故		0.1%	0.0%					
不安神経症		0.1%	0.0%					
顔面麻痺		0.1%	0.0%					
発熱		0.1%	0.0%					
神経部位の線維化		0.1%	0.0%					
胃不全麻痺		0.1%	0.0%					
一般的な無呼吸		0.1%	0.0%					
マグネットによる操作を行っても発作が中断されない		0.1%	0.0%					
呼吸不全		0.1%	0.0%					
敗血症		0.1%	0.0%					
衝撃を受けたような感覚		0.1%	0.0%					
自殺		0.1%	0.0%					
嘔吐		0.1%	0.0%					
交換における有害事象の発生		0.1%	0.0%					
不整脈		0.1%	0.0%					

	件数	副作用総数に対する割合	ﾊﾟﾙｽｼﾞｪﾈﾚｰﾀ出荷数に対する割合※	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
咳の悪化	[redacted]	0.1%	0.0%	[redacted]				
下痢		0.1%	0.0%					
情動変化		0.1%	0.0%					
出血		0.1%	0.0%					
ホルネル症候群		0.1%	0.0%					
（片頭痛・てんかんなどの）前兆の頻度増加		0.1%	0.0%					
MRI 中の疼痛		0.1%	0.0%					
タイダウンの露出		0.1%	0.0%					
尿の滞留		0.1%	0.0%					
体重減少		0.1%	0.0%					
治癒異常		0.1%	0.0%					
膿瘍		0.1%	0.0%					
蜂巣炎(ほうそうえん)		0.1%	0.0%					
脳出血		0.1%	0.0%					
刺激感知力の低下		0.1%	0.0%					
消化不良		0.1%	0.0%					
感覚鈍麻		0.1%	0.0%					
知覚刺激の増大		0.1%	0.0%					
神経障害		0.1%	0.0%					
動悸		0.1%	0.0%					
麻痺、部位不明		0.1%	0.0%					
知覚障害		0.1%	0.0%					
肺塞栓症		0.1%	0.0%					
呼吸器疾患		0.1%	0.0%					
喘鳴		0.1%	0.0%					
組織障害		0.1%	0.0%					
視覚障害		0.1%	0.0%					
刺激観知力の変化		0.0%	0.0%					
食欲不振		0.0%	0.0%					
腕の麻痺		0.0%	0.0%					
運動失調		0.0%	0.0%					
気管支炎		0.0%	0.0%					
脳卒中		0.0%	0.0%					
胆嚢炎		0.0%	0.0%					
昏睡		0.0%	0.0%					
便秘		0.0%	0.0%					
塞栓症		0.0%	0.0%					
感情障害		0.0%	0.0%					
顔面紅潮		0.0%	0.0%					
疲労		0.0%	0.0%					
パルスジェネレータ植込み部分における線維化		0.0%	0.0%					
歩行異常		0.0%	0.0%					
胃腸出血		0.0%	0.0%					
肉芽腫		0.0%	0.0%					
聴力損失		0.0%	0.0%					
心停止		0.0%	0.0%					
心臓発作		0.0%	0.0%					
敵愾心		0.0%	0.0%					
切開部分の反応		0.0%	0.0%					
そう痒		0.0%	0.0%					

	件数	副作用総数に対する割合	ﾊﾟﾙｽｼﾞｪﾈﾚｰﾀ出荷数に対する割合※	2005	2006	2007	2008	2009
喉頭痙攣	[redacted]	0.0%	0.0%	[redacted]				
筋衰弱		0.0%	0.0%					
無感覚		0.0%	0.0%					
眼振		0.0%	0.0%					
MRI 後の疼痛		0.0%	0.0%					
膵炎		0.0%	0.0%					
詳細不明の麻痺		0.0%	0.0%					
患者の不満		0.0%	0.0%					
植込み部の刺激		0.0%	0.0%					
精神病		0.0%	0.0%					
眼瞼下垂症		0.0%	0.0%					
分泌		0.0%	0.0%					
皮膚発疹		0.0%	0.0%					
睡眠障害		0.0%	0.0%					
発話障害		0.0%	0.0%					
リード線挿入箇所に腫れ		0.0%	0.0%					
振戦		0.0%	0.0%					
詳細不明の有害事象		0.0%	0.0%					
血管塞栓症		0.0%	0.0%					
眩暈		0.0%	0.0%					
		100.0%	11.7%					

※副作用件数を、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のﾊﾟﾙｽｼﾞｪﾈﾚｰﾀの出荷数[redacted] 台で除した値

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの間に患者に発生した副作用は合計で[redacted] 件であった。最も多かったのは発作で[redacted] 件であり、副作用全体の 27.1%であった。次に多かったのは感染で[redacted] 件（副作用全体の 12.6%）であり、死亡（[redacted] 件、副作用全体の 4.4%)、疼痛（[redacted] 件、副作用全体の 3.8%）、刺激による痛み（[redacted] 件、副作用全体の 3.7%）声帯麻痺（[redacted] 件、副作用全体の 3.3%）、SUDEP（突然死）（[redacted] 件、副作用全体の 3.2%）と続いている。

発生した副作用のうち、重篤な副作用と考えられる下記の事象について、その原因と装置との関連に関する調査結果の概要を以下に示す。

○死亡

製造元による調査の結果、本事象については装置との因果関係は無かったと報告されている。

○心停止

心停止については迷走神経刺激との因果関係は否定できないと報告されているが、下記の理由により同副作用の防止対策は十分に行われていると考えている。

1．迷走神経の上頚心臓枝および下頚心臓枝への分岐部に電極を配置しない様添付文書にて注意喚起がされていること

2．麻酔により過度に鎮静された患者に対しては、リードテスト時、迷走神経刺激を行った際に徐脈および心停止の発生の可能性があることが添付文書に記載されており、医師への注意喚起がなされていること。

３．製造元の報告によると、脊髄麻酔下での手術における心停止の発症率は 0.1%のオーダーである一方で、20■ 年～20■ 年に報告された本副作用の発症率※は 0.1%程度であり、かけ離れて大きな副作用発症率ではないと考えられること。

本邦における添付文書の記載内容

【警告】使用方法
植込み時の注意
植込み時には、心肺蘇生の準備をしてください。［術中の「システム診断」（リードテスト）中または刺激開始に伴い、重篤な徐脈（HR＜40bpm）または心停止が発生することがあります。］

【使用上の注意】　重要な基本的注意
電極を迷走神経束に取り付けるとき、上頚心臓枝および下頚心臓枝が迷走神経から分離している箇所の真下を選んでください。

○無呼吸、呼吸困難

迷走神経刺激により気道収縮が発生することがあるため、無呼吸、呼吸困難については迷走神経刺激が原因である可能性が考えられるが、下記の理由により同副作用の発症率は問題のない範囲であると考えられる。

１．使用上の注意事項として無呼吸、呼吸困難の発生の可能性が添付文書に記載されており医師に対して注意喚起されていること
２．刺激電流値を下げることで症状が緩和される旨が添付文書に記載されていること
３．急性期臨床試験である E05 試験における無呼吸および呼吸困難の発生率は、
無呼吸に関しては、HIGH 群 1.1%：1 例、Low 群 0.0%：0 例
（植込み後ベースライン期間中に発生したもの）
呼吸困難に関しては、HIGH 群 25.3%：24 例、Low 群 10.7%：11 例
（植込み後刺激期間中に発生したもの）
であり、20■ 年～20■ 年における発症率※2 は、上記 E05 臨床試験での発症率と比較しても同等以下であると考えられること。

※2 20■ 年～20■ 年における発症率：無呼吸 0.0%、呼吸困難 0.1%

本邦における添付文書の記載内容

重大な有害事象 無呼吸症状の増長［閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）の既往のある患者は、刺激中、無呼吸症状が増長される可能性があります。刺激周波数を下げるかオフ時間を延長することによってOSAの悪化を予防することができます。また、迷走神経刺激は今まで既往歴のない患者に対して新たにOSAを発生させることもあります。必要に応じて、植込み前にOSAに関する適切な評価をしてください。］

②装置の不具合と報告されたものについて

20■年■月■日から20■年■月■日に発生した装置の不具合と報告されたものについて下記に示す。

表1-3-2　装置の不具合と報告された項目件数　　調査日：20■年■月■日

	件数	不具合総数に対する割合	ﾊﾟﾙｽｼﾞｪﾈﾚｰﾀ出荷数に対する割合※	20■	20■	20■	20■	20■
高インピーダンス／リード線の断線	■	51.7%	6.3%	■	■	■	■	■
ワンドによる制御等が出来ない	■	9.2%	1.1%	■	■	■	■	■
リード線の腐食	■	6.3%	0.8%	■	■	■	■	■
パルスジェネレータの早期電池切れ	■	5.1%	0.6%	■	■	■	■	■
ジェネレータのプログラム不良	■	4.2%	0.5%	■	■	■	■	■
挿入困難(前例のない不具合)	■	2.5%	0.3%	■	■	■	■	■
一般的な性能の問題	■	2.5%	0.3%	■	■	■	■	■
シリアルアダプタの故障	■	2.5%	0.3%	■	■	■	■	■
構成部品の性能不足	■	2.1%	0.3%	■	■	■	■	■
短絡状態	■	1.6%	0.2%	■	■	■	■	■
液漏れ	■	1.5%	0.2%	■	■	■	■	■
絶縁体の磨耗	■	1.2%	0.1%	■	■	■	■	■
マグネットの不具合	■	1.0%	0.1%	■	■	■	■	■
プログラム異常	■	1.0%	0.1%	■	■	■	■	■
マグネットのひび割れ	■	0.9%	0.1%	■	■	■	■	■
パルスジェネレータの初期化、バーストウォッチドッグの停止	■	0.8%	0.1%	■	■	■	■	■
パルスジェネレータの設定の自発的変化	■	0.4%	0.1%	■	■	■	■	■
通信障害	■	0.3%	0.0%	■	■	■	■	■
その他の機械的な問題	■	0.3%	0.0%	■	■	■	■	■
接続部分の腐食	■	0.3%	0.0%	■	■	■	■	■
寿命による停止	■	0.3%	0.0%	■	■	■	■	■
ジェネレータとの通信困難（EOSによる）	■	0.3%	0.0%	■	■	■	■	■
ジェネレータとの通信困難（EOSによるものではない）	■	0.3%	0.0%	■	■	■	■	■
低インピーダンス	■	0.3%	0.0%	■	■	■	■	■
マグネットが刺激を開始又は抑制を行わない	■	0.3%	0.0%	■	■	■	■	■
止めねじへトルクを与える事ができない	■	0.3%	0.0%	■	■	■	■	■
隔壁栓の飛び出し	■	0.2%	0.0%	■	■	■	■	■
リードボディの障害	■	0.2%	0.0%	■	■	■	■	■
コネクタ部の腐食	■	0.2%	0.0%	■	■	■	■	■
誤ったEOS予測の表示	■	0.2%	0.0%	■	■	■	■	■
（正常範囲より）刺激が弱い	■	0.2%	0.0%	■	■	■	■	■

	件数	不具合総数に対する割合	ﾊﾟﾙｽｼﾞｪﾈﾚｰﾀ出荷数に対する割合※	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
刺激の持続	[redacted]	0.1%	0.0%	[redacted]				
（正常範囲より）刺激が強い		0.1%	0.0%					
リードピン除去障害		0.1%	0.0%					
絶縁体の破裂		0.1%	0.0%					
容器の腐食		0.1%	0.0%					
ヘリックス部分の変形又は故障		0.1%	0.0%					
起動用コネクタの脱離		0.1%	0.0%					
電流出力の低下		0.1%	0.0%					
選択的交換指標		0.1%	0.0%					
ヘッダーのひび割れ		0.1%	0.0%					
ヘッダ部の接続不良		0.1%	0.0%					
埋め込み異常		0.1%	0.0%					
挿入困難（原因不明）		0.1%	0.0%					
ユーザーインターフェースの機械的な問題		0.1%	0.0%					
止めねじが外れる		0.1%	0.0%					
磁石の効果の減弱		0.1%	0.0%					
ランダム化		0.1%	0.0%					
ヘリックス部分の縫合糸の緩み		0.1%	0.0%					
270 秒のオンタイム設定		0.0%	0.0%					
構成部品の故障		0.0%	0.0%					
手術中の損傷		0.0%	0.0%					
装置が動作しない		0.0%	0.0%					
装置交換／理由ははっきりとはしていない		0.0%	0.0%					
ヘッダーのひび割れ		0.0%	0.0%					
ヘリックス部分同士が接着されている		0.0%	0.0%					
挿入困難・コネクタ部が接着剤により遮断		0.0%	0.0%					
リード線のインピーダンス不明		0.0%	0.0%					
マグネットによる刺激が開始されない		0.0%	0.0%					
マグネットモード時の刺激の問題		0.0%	0.0%					
マグネットに関連した事象		0.0%	0.0%					
詳細不明の機械的な問題		0.0%	0.0%					
不正確な表示		0.0%	0.0%					
斜めバネの紛失		0.0%	0.0%					
雑音		0.0%	0.0%					
早期の交換指標		0.0%	0.0%					
装置の摘出		0.0%	0.0%					
リードコネクタにシリアル番号のタグがついている		0.0%	0.0%					
計		100.0%	12.1%					

※不具合件数を、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のﾊﾟﾙｽｼﾞｪﾈﾚｰﾀの出荷数[redacted] 台で除した値

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの間に発生した本システムの装置の不具合報告は合計で [redacted] 件であった。最も多かったのはリードの高インピーダンス／リード線の断線で[redacted] 件であり、不具合報告全体の 51.7%であった。次に多かったのはプログラミングワンドによる制御等が出来ないで[redacted] 件（不具合報告全体の 9.2%）、リード線の腐食（[redacted] 件、不具合報告全体の 6.3%）、パルスジェネレータの早期電池切れ（[redacted] 件、不具合報告全体の 5.1%）、パルスジェネレータのプログラム不良（[redacted] 件、不具合報告全体の 4.2%）と続いている。

上記のうち、最も多く報告されているのはリードの高インピーダンス／断線であるが、本不具合報告に対する調査結果と是正措置を下記に示す。これらにより本不具合報告に対する是正対策も十分に行われていると判断している。

1．原因は、リードのテンションを開放するようなパルスジェネレータの植込み方法やタイダウンの使用方法、および術中におけるヘリックス部（先端の電極部）の取扱いなど、植込み手技によるものも考えられるが、これら植込み手技が原因で発生するのを防ぐため、正しい取扱い方法を添付文書等に記載していること。

2．リードのうちモデル 303 に対しては製品疲労への対策としてリード本体やヘリックス部を強化する改良を 20[redacted] 年から 20[redacted] 年にかけて実施し出荷開始したこと。

本邦における添付文書の記載内容

電極やアンカーテザーは、取扱説明書に記載されている手順に従って慎重に取り付けてください。 取扱説明書に記載されている手順に従って、胸鎖乳突筋の真下と真上に適切なストレインリリーフを設けてください。[適切にストレインリリーフを設けないと、リードが損傷する可能性があります。]

また、20[redacted] 年から 20[redacted] 年にかけて、「短絡状態」が新たに報告されている。
これに伴い、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より安全性情報（Safety Notice）を配布開始しており、医療機関へ注意喚起を行っている。
これについては添付資料概要 1.3.2 (2)の「⑧20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付顧客への安全性情報（Field Safety Notice）の配布」および「⑨20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付で発出されたリコール（クラス２）について」 において示したとおり、対処方法等の情報提供が行われているものである。

（２）製造元が行った是正、回収等の措置について

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに、製造元が行った是正、回収等の措置は 9 件報告されている。
その 9 件について、概要、経緯および内容等を下記に示す。

①20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付　セーフティアラート

１）概要

本件は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付で Cyberonics 社が発出したセーフティアラートであり、パルスジェネレータ モデル 100 シリーズ、同 101 シリーズ、および双極リード モデル 300 シリーズ（以下　本システム）が植込まれた患者に対して、ジアテルミー（透熱療法）を受けることを禁忌とするために、国内の医師、医療機関、患者、および海外顧客へ製品を供給する流通業者向けに送付したものである。

２）経緯

Oregon Health Sciences University (OHSU)のグループから 20[redacted] 年[redacted] 月に、パーキンソン病の治療のためにメドトロニック社の Deep Brain Stimulator (DBS) を植込まれた患者が、歯科医院でジアテルミーを受け植物状態に陥ったと報告された。これをきっかけに、全ての神経刺激デバイスの植込み患者に対してジアテルミーを禁忌とするセーフティアラートがメドトロニック社から出されたことが発端となったものである。その際、Cyberonics 社は[redacted] ([redacted])と契約を結び実験を行った。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted] から実験結果を入手し、ジアテルミーによるエネルギーが植込まれた製品に集まり、結果、パルスジェネレータは 8.0℃ (14.4° F)、リードの電極部分は 19.3℃ (34.7 ° F) の温度上昇が認められた。そして、実験では、装置の故障はなかったものの、故障の可能性があることも判明した。Cyberonics 社では、ジアテルミーが原因の副作用や製品不具合の報告は一件も受けていなかったが、この実験結果を受けて、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にセーフティアラートの文書案を作成し、FDA への連絡を行った。

３）セーフティアラートの内容

セーフティアラートは医師および医療機関向けのものと、患者および海外顧客へ製品を供給する流通業者向けのものの２種類が送付された。内容は、本システムが植込まれた患者には、短波ジアテルミー、マイクロ波ジアテルミー、および超音波治療ジアテルミーを行うことを禁忌とするものであり、本システムに関係する体の部位に適用するかどうか、ジアテルミーが熱を伝えるものであるかどうか、また、本システムが作動しているかどうかにかかわらず、本システムが植込まれた患者に適用される禁忌とすることが伝えられた。禁忌として取扱説明書に追加された文面は次に示すとおりである。なお、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日現在、ジアテルミーの併用に関する副作用や不具合に関する報告はされていない。

Physician's Manual Insert

CONTRAINDICATION: Do not use short-wave diathermy, microwave diathermy, or therapeutic ultrasound diathermy (hereafter referred to as diathermy) on patients implanted with a NeuroCybernetic Prosthesis (NCP) System. Diagnostic ultrasound is not included in this contraindication.

Energy delivered by diathermy may be concentrated into or reflected by implanted products such as the NCP System. This concentration or reflection of energy may cause heating.

Testing indicates that diathermy can cause heating of the NCP System well above temperatures required for tissue destruction. The heating of the NCP System resulting from diathermy can cause temporary or permanent nerve or tissue or vascular damage. This damage may result in pain or discomfort, loss of vocal cord function, or even possibly death if there is damage to blood vessels.

Because diathermy can concentrate or reflect its energy off any size-implanted object, the hazard of heating is possible when any portion of the NCP System remains implanted, including just a small portion of the lead or electrode.

Injury or damage can occur during diathermy treatment whether the NCP System is turned "on" or "off".

Diathermy is further prohibited because it may also damage the NCP System components resulting in loss of therapy, requiring additional surgery for system explanation and replacement. All risks associated with surgery or loss of therapy (loss of seizure control) would then be applicable.

Advise your patients to inform all their health care professionals that they should not be exposed to diathermy treatment.

Patient's Manual Insert

CONTRAINDICATION: Inform anyone treating you that you CANNOT have any short-wave diathermy, microwave diathermy, or therapeutic ultrasound diathermy (hereafter referred to as "diathermy") anywhere on your body because you have an implanted NeuroCybernetic Prosthesis (NCP) System (sometimes referred to as a "Vagus Nerve Stimulator" or "Vagus Nerve Stimulation" or "VNS"). Diagnostic ultrasound is not included in this contraindication.

Diathermy is a treatment to promote healing or relieve pain that is provided by special medical equipment (diathermy equipment) in a physician's office or dentist's office or other healthcare office.

Energy from diathermy therapy may cause heating of the NCP System. The heating of the NCP System resulting from diathermy can cause temporary or permanent nerve or tissue or vascular damage. This damage may result in pain or discomfort, loss of vocal cord function, or even possibly death if there is damage to blood vessels.

Diathermy may also damage parts of your NCP System. This can result in loss of therapy from your NCP System, and may require additional surgery to remove or replace parts of your implanted device. Injury or damage can occur during diathermy treatment whether your NCP System is turned "on" or "off".

4）本邦における予防措置対応

本邦においても同様にジアテルミーの使用を禁忌とするために、下記の内容を、添付文書、および医師、ならびに患者向けの添付文書等に掲載することとしている。

本邦における添付文書の記載内容

禁忌・禁止 併用医療機器［相互作用の項参照］ ・マイクロ波治療器（ジアテルミ）

②20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付　是正報告

1）概要

本件は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付で Cyberonics 社が報告した、リード モデル 300、302、および 303 に関する是正報告である。リードが破損した状態で刺激を続けていると、電極の原材料が溶解し、それが原因で痛みや炎症、声帯の機能障害などの有害事象が発生する可能性があるので、リードの破損が考えられる場合は、パルスジェネレータの出力を 0（ゼロ）にすることを促すなどの内容を、使用上の注意に追加する等の是正を行ったものである。

2）経緯

本件は、嗄声、および装置の機能不良という苦情のもとに、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に再手術が行われた事象で、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に FDA に報告（MDR Report No. 1644487-2006-00221）された不具合が発端となり、是正報告が行われたものである。

この患者は、20[redacted]年[redacted]月に検査を受けていたが、その際に嗄声と上気道の疾患を報告していた。その一ヶ月後、別の検査にてリードの高インピーダンスが確認され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に再手術が計画されたものである。

手術の際、リードの電極部分が断線し、患者の迷走神経は拡張し無菌性膿瘍で包まれている状態であったことが確認された。

患者から取り除かれたパルスジェネレータとリードは Cyberonics 社に返送され調査が行われた。調査の結果、最初にリード本体の破損による断線が発生し、その状態で刺激が継続された場合、コイル部分の原材料の溶解が起こること、そしてその溶解が原因で炎症が起こり、その反応として腫れ、浮腫、無菌性膿瘍などの有害事象が発生することも判明した。

また、[redacted]件を超えるリードの不具合事象を調査し、[redacted]件がリードの破損であり、そのうち[redacted]件について電極の原材料の溶解が明らかな事象であったこと、そして、その[redacted]件を確認した結果、14 人の患者が[redacted]件の副作用を報告しており、内訳は、植込んだリードの電極付近の痛み（[redacted]件）、炎症（[redacted]件）、そして声帯の機能障害（[redacted]件）であったことも判明した。

３）是正対象機種

今回の是正の対象となっている機種の情報は下記のとおりである。

モデル名	モデル 300	モデル 302	モデル 303
製造総数	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造日	19[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月-現在	20[redacted]年[redacted]月-現在
出荷数量	[redacted]	[redacted]	[redacted]
出荷日	19[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月-現在	20[redacted]年[redacted]月-現在
在庫数	[redacted]	[redacted]	[redacted]
市場にある数量（見込み）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
状況	使用中	使用中	限定販売

４）是正の内容

モデル 250（PDM）のソフトウェアでは、リードのインピーダンスを測定し表示するようプログラミングされており、医師がリードの機能を確認できる様にしていること、また、リード破損の可能性を確認し、リード破損が認められた場合にはリードの交換を行う様医師向け取扱説明書に既に記載していること、さらに、嗄声が持続的に発生したり、刺激に痛みを感じたり刺激が不規則になる等、異常を感じた際にはすぐに医師に伝える様、患者向け取扱説明書には既に記載していることから、是正措置としては以下のように対応することとした。

(1)リードが破損した状態で刺激を続けていると、電極の原材料が溶解し、痛みや炎症、声帯の機能障害などの有害事象が発生する可能性があるので、リード破損が考えられる場合はパルスジェネレータの出力を 0（ゼロ）にすることを促す下記の内容を使用上の注意に追加すること。

Lead fractures of the VNS Therapy System may prevent patients from receiving therapy. If a Lead fracture is suspected perform diagnostic testing per the Physician's Manual to evaluate continuity within the system. If diagnostics suggest that a fracture is present, consider turning the VNS Pulse Generator to zero milliamps (0 mA) of output current. Continuing stimulation with a fractured Lead may result in dissolution of the conductor material resulting in adverse events such as pain, inflammation and vocal cord dysfunction. The benefits and risks of leaving the Pulse Generator ON (actively stimulating) when a Lead fracture is present should be evaluated and monitored by the medical professional treating the patient.

(2)長寿命化した新しいリードであるモデル 303 の FDA 認可を取得したこと。

(3)技術告示を医師全員に配布することで、本件に関する詳細や Cyberonics 社の今回の是正について公表すること。

(4)Cyberonics 社の[redacted]（[redacted]）が医師からリード破損の判断に関する照会を受けた際には、(1)に記載した内容で対処して頂く様に促すこと。

5）本邦における予防措置対応

本邦における添付文書や取扱説明書にも、Cyberonics 社の取扱説明書と同様の記載を盛り込み、リード破損の疑いがないかの確認、および破損が確認された場合の対処に関する下記の記載を行うこととしている。

本邦における添付文書の記載内容

リードの損傷が疑われる場合は、「診断テスト」等によって損傷の有無を評価してください。リードの損傷が確認された場合は、刺激の中止（出力電流を 0mA にすること）を考慮してください。[損傷したリードによる刺激の継続は痛み、炎症、声帯障害などの有害事象を誘引する可能性があります。]

③20■ 年■ 月■ 日付　是正報告

1）概要

本件は、20■ 年■ 月■ 日付で Cyberonics 社が報告した、リード モデル 302、および 303 に関する是正報告である。声帯麻痺の潜在的な原因を再度調査し、その調査結果に基づきモデル 303 のリードを使用しているドクターを対象に、神経束やリードのストレスを最小限にする植込み術のトレーニングを行ったこと、また、植込みの際、リードの緊張を緩和するためにリードに弛みを持たせる方法や、迷走神経束にヘリックスを装着してから皮下にリードを通すという手技に関して取扱説明書を変更したこと、ならびにこの取扱説明書の変更を知らせる技術告示を配布するという是正を行ったものである。

2）経緯

本件は、20■ 年■ 月■ 日に Cyberonics 社に報告された症例で、植込み５日後に声帯麻痺が発生し、症状緩和のための再手術が実施された症例をきっかけに是正が行われたものである。

リード モデル 300 および 302 の使用時に発生した声帯麻痺については、20■ 年より前に既に調査が行われ、その原因は迷走神経の取扱いのミス、迷走神経に沿って走行する神経の分岐異常、挿管時の外傷、および電極サイズのミスマッチによる迷走神経への血流障害であると考えられていた。しかしながら、他にも声帯の機能障害を引き起こす潜在的な原因がないかどうか、モデル 303 で発生した事象について調査し、その結果、いくつかの潜在的な原因が明らかになったことから、是正として対応したものである。

今回の調査で明らかになった原因のひとつは、迷走神経を過度に操作してしまうことにあると考えられ、それは、リード先端のヘリックスやリードそのものの留置が難しい場合や、皮下にリードを通す作業を、ヘリックスを迷走神経束に留置する前に行った場合に発生しうることが判った。また、動物実験により、先端が尖っていない手術器具を用いるべきであることも示された。

その他にも、モデル 303 は長寿命化のために先端が改良されているが、この結果として先端の柔軟性が減っていることや、リードの緊張を緩和するためにリードに弛みを持たせる手技にも原因があると考えられた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日現在で、10 名の医師により 41 名の患者にリードモデル 303 が植込まれ、そのうち 5 名の症例で声帯の機能障害が報告されていたが、3 症例は一時的なものでモデル 303 とは無関係であり、他の 2 症例は当初、声帯麻痺と診断されていたが、そのうち 1 症例は迷走神経刺激とは無関係であったと判断された。5 名が再度診断され、5 名のうち 4 名は改善され少なくとも満足しているとのことであった。残り 1 名については、症状は改善しているとのことだが、直近のフォローアップ調査では、いまでも顕著な嗄声が残っているとのことである。

3）是正対象機種

今回の是正の対象となっている機種の情報は下記のとおりである。

モデル名	モデル 302	モデル 303
製造総数	[redacted]	[redacted]
製造日	20[redacted]年[redacted]月-現在	20[redacted]年[redacted]月-現在
出荷数量	[redacted]	[redacted]
出荷日	20[redacted]年[redacted]月-現在	20[redacted]年[redacted]月-現在
在庫数	[redacted]	[redacted]
市場にある数量（見込み）	[redacted]	[redacted]
状況	使用中	限定販売

4）是正の内容

今回の調査で明らかになった、声帯麻痺を引き起こす潜在的な原因を是正する措置として、下記の対応を行った。

(1)モデル 303 のリードを使用しているドクターを対象に、リードの皮下挿入やリードの弛みの作成を含む適切な植込み方法に重点をおいた、神経束やリードのストレスを最小限にするための植込み術に関するトレーニングを行ったこと。
このトレーニングでは、Cyberonics 社のクリニカルエンジニアにより、リードモデル 302 と 303 の違いにも説明され、また、医師の判断でリードの皮下挿入の前にヘリックスを迷走神経束に留置することや、その際は、リードの弛みの形成は一般的な手術器具を用いることも伝えられた。

(2)表示の変更の申請が行われ（PMA/S 078、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、リード破損の防止のためリードを弛ませる手技に関するイラストや説明文章の改訂が行われたこと。

(3)(2)の表示の変更を知らせる技術告示を配布したこと。

なお、Cyberonics 社は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに本件に関するセーフティアラート

を医師全員に送付することを 20■ 年■ 月■ 日に決定した。

5）本邦における予防措置対応

本邦における添付文書や取扱説明書にも、Cyberonics 社と同様の記載を取扱説明書に盛り込み、リードの皮下挿入やリードの弛みの作成を含む適切な植込み方法等に関して下記の記載を行うこととしている。

本邦における添付文書の記載内容

・リードの緩みの作成を含む適切な使用法に関する記載

電極やアンカーテザーは、取扱説明書に記載されている手順に従って慎重に取り付けてください。

取扱説明書に記載されている手順に従って、胸鎖乳突筋の真下と真上に適切なストレインリリーフを設けてください。[適切にストレインリリーフを設けないと、リードが損傷する可能性があります。]

張力によるリード損傷を防ぐため、鎖骨の上下にリードの十分な余裕を取ってください。

筋肉を通してリードを配線しないでください。[リードが損傷するおそれがあります。]

リードを筋肉組織に縫合しないでください。

リードの固定は必ずタイダウンを使用してください。[タイダウンを使わず直接結紮すると、リード損傷する恐れがあります。]

④20■ 年■ 月■ 日付　是正報告

1）概要

本件は、20■ 年■ 月■ 日付で Cyberonics 社が報告した、パルスジェネレータ モデル 103、および 104 に関する是正報告である。

気付かないうちに「機能が不能となった」という表示がされ、実際に刺激を行わなくなるという事象が起こり得ること、そしてその場合はどういう行動をとるべきかを説明するセーフティアラートを発出し、その対処法を取扱説明書に追加してその旨の技術情報を出したこと、ならびに、これを改善するため改良版のソフトウェアである RTR（ソフトウェア）を申請するという是正を行ったものである。

2）経緯

本件は、20■ 年■ 月■ 日に Cyberonics 社に報告された、“このシステムは刺激を出していません”というエラーメッセージが観察されたという苦情により是正が行われたものである。

この製品（SN 3600）に対し、調査が行われた。調査の結果、ソフトウェアの監視機構が中断されていることが判明し、非常にまれではあるが、マグネットによる刺激開始若しくは抑制、または非常に強い磁界に入った場合、何もエラーが発生していなくてもエラー報告し、それ以降刺激を行わなくなるというものであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日現在で、当該パルスジェネレータがリセットされたという事象が[redacted]件報告されていた。いずれも、一時的に機能が不能となり、その後ドクターが再プログラムすれば元どおり機能を開始するというものであった。
マグネットを頻繁に使用する患者は、このリセットのリスクは高くなり、逆にマグネットの使用頻度が少なければリスクは低くなるものであった。この現象が起こった場合でも、患者に永久的若しくは重篤な被害を与えるものではなく、もしリセットが発生しても再プログラム出来る、というものであった。

3）是正対象機種

今回の是正の対象となっている機種の情報は下記のとおりである。

モデル名	モデル103	モデル104
製造総数	[redacted]	[redacted]
製造日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-現在	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-現在
出荷数量	[redacted]	[redacted]
出荷日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-現在	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-現在
在庫数	[redacted]	[redacted]
市場にある数量（見込み）	[redacted]	[redacted]
状況	使用中	使用中

4）是正の内容

是正措置として下記の対応が行われた。

(1)気付かないうちに機能が不能となったという表示がされた場合に求められる対処について、取扱説明書に追加し、その旨の技術情報を出したこと。

(2)本事象が起こり得ること、そして是正のためにどういう行動をとるべきかというセーフティアラートを発出したこと。

(3)いつパルスジェネレータの表示が変更になったかを医師に伝えるためのフォローアップのレターを発送したこと。

(4)当該パルスジェネレータのソフトウェアを改良した、RTR（ソフトウェア）を申請したこと。

5）本邦における予防措置対応

本邦における本申請品においては、当該事象を防止するための是正済みのソフトウェアがインストールされたパルスジェネレータのみを申請しているため、本邦においては同様の事象の発生は考えられないことから特別な対策は行っていない。

⑤20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付　是正報告

1）概要

本件は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付で Cyberonics 社が報告した、モデル 250 プログラミングソフトウェア　バージョン 6.1、7.0、および 7.1.3、およびそれらインストールされた携帯用コンピュータに関する是正報告である。

ある条件で操作した際、気付かないうちにパルスジェネレータの出力電流が 8.0mA に設定されてしまうという事象が発生することが判明したため、その事象が発生してしまった際の対処や、予防に関する内容を取扱い説明書に追加したこと、およびその内容を医師に伝えるセーフティアラートを発出したという是正を行ったものである。

2）経緯

Cyberonics 社は 20[redacted] 年に当該 PDA を導入して以降、当該事象の報告を[redacted] 件受けている。最初に報告を受けた際、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より最初の調査を開始しているが、当初はプログラム上の不具合と考えていた。2 度目の調査を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開始し 20[redacted] 年[redacted] 月に終了したが、その調査において、当該事象の原因はソフトウェアであるということが判明したものである。

調査の結果は、(a)40ms というプログラム上の脆弱な時間帯にパルスジェネレータとプログラミングワンドの通信が阻害されるか、(b)最初に通信が阻害された後、2 秒以内に PDA の Retry ボタンが押された場合、に当該事象が発生すると考えられた。

出力電流の大きさは 12mA までが FDA における承認範囲となっていたが、市販後の調査の結果、3.5mA より出力電流を上げたとしても臨床上の効果がなく、また患者の負担も大きいと考え、3.5mA に出力電流を下げるよう申請し承認されたものである。

3）是正対象機種

今回の是正の対象となっている機種の情報は下記のとおりである。なお、Cyberonics 社は今回の是正により対象製品の出荷停止の措置は講じていない。

Item Number	DESCRIPTION	Total	US	OUTSIDE US
10-0006-4300	Comp,HHD,m250 v6.1	[redacted]		
10-0007-2609	SP,HH Com Box,Canada			
10-0007-2700	Comp,HHD,m250 v6.1.7			
10-0007-3600	Comp,HH,m250 v6.1.7			
10-0007-4300	Comp,HHD,m250 v7.0			
10-0007-8600	A,Comp,HH,m250 v7.1			
77-0000-7000	Comp,HHD,m250 v6.1.7 INV			
99-0000-3000	Comp,HHD,m250 v6.0			
Grand Total				

4）是正の内容

是正措置として下記の対応が行われた。

(1)パルスジェネレータとの交信時にエラーメッセージが出た際には、retry ボタンを押す前に 3 秒待つなどの対処について、取扱説明書の使用上の注意に追加する申請

を行ったこと。
(2)気付かないうちにパルスジェネレータの出力電流が 8.0mA に設定されてしまうという事象が発生し得ることや､その事象が発生してしまった際の対処および予防について記載したセーフティアラートを発出し､今までに植込みを行った医師に取扱説明書の変更と合わせて上記内容を伝えたこと。

５）本邦における予防措置対応
本邦における本申請品においては､当該事象を防止するための是正済みのソフトウェアのみを申請しているため、本邦においては同様の事象の発生は考えられないため、本邦においては特別な対策は行っていない。

⑥19[redacted]年[redacted]月[redacted]日付　是正報告
１）概要
本件は、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日付で Cyberonics 社が FDA に対して報告した、モデル 250 プログラミングソフトウェア　バージョン 5.0（以下　当該ソフトウェア）に関する是正報告であり、Cyberonics 社が下記の問題に対する是正を開始したことを報告しているものである。
(1)EOS（電池寿命）の予測アルゴリズムによる予測が不正確であること
(2)フォローアップ時の装置診断に、以前より長く時間がかかってしまうこと
(3)マグネットモードを使用した際の履歴が残せないこと
(4)コンピュータウイルス NYB に感染していること

２）是正を行う当該ソフトウェアの問題点
当該ソフトウェアの問題点について、それぞれの内容を下記に示す。
(1)EOS（電池寿命）の予測アルゴリズムが不正確であること
EOS（電池寿命）の予測アルゴリズム（以下　本機能）は当該ソフトウェアで初めて搭載された機能である。この機能は様々なパルスジェネレータ設定において、医師がその製品寿命を予測するのをサポートするための機能であるが、一方で、この機能を使用する上での問題点は下記のとおりである。
・医師がこの機能を過信すると、本機能の不正確さが原因で患者の健康と安全に影響を与える可能性があること
・本機能を使用しないことで、医師が実際の寿命より早期にパルスジェネレータを交換してしまう可能性があること

なお、マグネットモードでの出力時には本システムが起動しているかどうかを患者が感知できるので、電池の消耗を確認する目的で、マグネットモードで出力してみることを Cyberonics 社が推奨していることから、本機能を使用しなくなったとしても、患者の健康や安全に影響を与えることはないと判断された。

(2)フォローアップ時の装置診断に時間がかかってしまうこと

250 プログラミングソフトウェア　バージョン 3.8 ではフォローアップ時の装置診断は 30 秒間で実施できていたが、当該ソフトウェアでは 1.5 から 3 分間の時間がかかる。このことが患者の健康や安全に影響を与えることはないが、医師にとっては好ましくないので、この問題を是正することとした。

(3)マグネットモードを使用した際の履歴

250 プログラミングソフトウェア　バージョン 3.8 ではマグネットモードを使用した際の履歴を確認できたが、当該ソフトウェアではそれが出来ない。このことが患者の健康や安全に影響を与えることはないが、医師がマグネットモードでの刺激頻度を確認出来ないのは好ましくないので、この問題を是正することとした。

(4)NYB ウイルスによる感染

当該ソフトウェアのディスケットが NYB ウイルスに感染している。そのこと自体で本ソフトウェアやモデル 100 パルスジェネレータ自体に影響を与えることはないが、装置がウイルスチェックを行った際、このチェックに失敗すると警告メッセージが出なくなりインタロゲーションできなくなることから、この問題を是正することとした。

３）是正対象機種

今回の是正の対象となっている、250プログラミングソフトウェア　バージョン5.0のLot No.と数量は下表のとおりである。

Lot. No.	QuantityDistributed
7814C	[redacted]
7979C	
10982C	
10983C	
11083C	
11084C	
11085C	
11086C	
11087C	
11088C	
11296C	
13661C	
13778C	
13783C	
13792C	
13795C	
13797C	
13807C	
Total	

４）本邦における予防措置対応

本邦における本申請品においては是正済みのソフトウェアのみを申請しているため、本邦においては同様の事象の発生は考えられないことから、特別な対策は行っていない。

⑦20■ 年■ 月■ 日付　是正報告

１）概要

本件は、20■ 年■ 月■ 日付で Cyberonics 社が報告した、250 プログラミングソフトウェア　バージョン 7.1.4 が搭載された Dell X5 携帯用コンピュータ（PDA）（以下当該機器）に関する是正報告である。

当該機器の画面がフリーズしてしまった際の対処方法について、セーフティアラートを発出したこと、取扱説明書にその対処について追記するという変更を FDA に申請したこと、その対処について社内トレーニングを実施したこと、および Dell X50 携帯用コンピュータ（PDA）を供給開始したという是正を行ったものである。

２）経緯

本件は、不具合事象データのレビューを行った際、携帯型コンピュータの画面のフリーズによる事象の件数が増えていることが発覚したことから、本事象に対する調査が始まったものである。調査の結果、Microsoft の動作システムと Dell の携帯型コンピュータとの間のインターフェースに存在する問題が原因で、API 機能がプログラミングソフトウェアのコントロール下に戻らなくなってしまい、コンパクトフラッシュカードを取り除くかソフトウェアをリセットするまでソフトウェアがロックしてしまう、という事象であることが判明した。

2007 年■ 月■ 日までに、インタロゲーションの後当該機器の画面がフリーズするという不具合が■■ 件発生していたが、被害が発生した事象はなかった。■■ 件のうち■ 件は手術室で発生したものであった。患者■ 件は全て患者にパルスジェネレータを植込む前にインタロゲーションした際に発生したものであった。

本事象が患者の健康と安全に直接的に影響するとは考えられなかったが、手術中に発生することで、麻酔に関する事象など、間接的には影響すると考えられたため、リスクマネジメントシステムにおけるリスク評価において、手術中に発生した際の本事象のリスクの程度が高、通常の受診時に発生したもののリスクの程度は中と位置づけられた。

3）是正対象機種

今回の是正の対象となっている機種の情報は下記のとおりである。

モデル名	250プログラミングソフトウェアが搭載された Dell X5携帯用コンピュータ
製造総数	[redacted]
製造日	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
出荷数量	[redacted]
出荷日	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
在庫数	[redacted]
市場にある数量（見込み）	[redacted]
状況	使用中

4）是正の内容

本事象は、Microsoft の動作システムと Dell の携帯型コンピュータとの間のインターフェースに存在する問題が原因であり、Cyberonics 社のプログラムが原因ではなかったことから、是正措置として下記の対応が行われた。

(1)当該機器の画面がフリーズしてしまった際の対処方法について、社員向けのトレーニングを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日および[redacted] 月[redacted] 日に行った。

(2) 取扱説明書にソフトウェアのリセットとフラッシュカードの再挿入に関して追記するという変更を FDA に申請した(申請日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)。

(3) Dell X50 携帯用コンピュータ (PDA) を供給開始した(開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)。

(4)セーフティアラートを発出した(レター送付：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)。

(5)取扱説明書の変更の承認後、フォローアップレターを送付し表示の変更を知らせることとした（送付目標：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)。

5）本邦における予防措置対応

本邦における添付文書や取扱説明書にも、Cyberonics 社の取扱説明書と同様の記載を盛り込み、同様の事象の発生を予防すること、および万一発生した際にはどのように対処すべきかを説明した下記の文章を添付文書等に記載している。

本邦における添付文書の記載内容

【使用上の注意】
万一、プログラムがフリーズ（操作に対して反応がなくなるなど）した場合には、取扱説明書の記載に従って PDA のリセット、ソフトウェアの再インストール等の操作を行って下さい。

⑧20■ 年■ 月■ 日付　顧客への安全性情報（Field Safety Notice）の配布

1）内容

本件は、製造元である Cyberonics 社が 20■ 年■ 月■ 日付で送付を開始した、顧客への安全性情報（Field Safety Notice）に関する情報である。

リード、もしくはリード先端の迷走神経への設置部にて、電気刺激の短絡（ショート）が生じている状態なのにもかかわらず、プログラミングワンドを用いてのリードインピーダンスチェック時にそれが検出できないという事象が発生する可能性があるが、このような状態を確認するための十分な警告を医師に対して行っておらず、またトラブルシューティング手順も十分に記載していなかった、というものである。

○モデル 100～102R：

DC-DC が 0 の場合ショートの発生している可能性があるが、リードの状態を調査するよう医師に警告していなかった。

（DC-DC が 0 とは、リードインピーダンスが 1.7kΩ未満の場合にプログラミングワンドに表示されるコードのことである）

※モデル 100～102R は本邦においては申請範囲外である。

○モデル 103,104：

リードインピーダンスが 200Ω以下の場合、プログラミングワンドで警告するようになっているが、ショートの発生部位によってはリードインピーダンスが 200Ω以上となるため、ショートしていても警告されない場合がある。

2）是正対象機種

今回の是正の対象となっている機種の情報は下記のとおりである。

モデル名及び対象台数

VNS Therapy™ Pulse Generator
（パルスジェネレータ）　：■■■■台

VNS Therapy™ Model 250 Programming System
（プログラミングワンド）　：■■■台

3）是正の内容

ショート発生有無の確認方法、およびその疑いがある場合の対処の方法を説明する顧客への安全性情報（Field Safety Notice）の配布を 20■ 年■ 月■ 日より開始した。

４）本邦における予防措置対応

②-1 日本人患者に対する対応

現在承認申請中のため、当社が製造販売した製品は存在しないが、過去に他の製造販売業者により行われた治験、あるいは本邦の医師により個人輸入にて植込まれた日本人患者をリストアップし、本外国措置に関する情報提供を、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開始した。

②-2 添付文書（案）の変更

本申請書に添付している添付文書（案）に下記の内容を追記することにより、当該事象の発生に対する注意喚起を行なうこととしている。

システム診断でリードのステータスが[OK]であっても、インピーダンス値が 700Ω以下である場合には、導線のショート（短絡）が疑われます。X 線写真、誘発電位などの追加手段によりリードや刺激の状態を確認して下さい。(導線のショートが発生すると、刺激の効果が得られない、刺激痛など異常な刺激を感じる、あるいは電極部位と異なる位置に刺激痛を感じる等の症状が現れることがあります。)

⑨20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付で発出されたリコール（クラス２）について

１）内容

本件は、上記⑧に記載した、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付に配布開始した顧客への安全性情報（Field Safety Notice）の内容を受けての対応である。

リコールを行った原因は、電気刺激の短絡（ショート）が生じている状態なのにもかかわらず、バージョン 7.1 以前の Model 250 プログラミングワンドを用いてのシステム診断テスト時に“リードインピーダンス：OK”と表示する事象がまれに発生する、というものである。

２）是正対象機種

型式　　：Model 250, VNS Therapy Programming M250 Programming System

バージョン 4.6、6.1、7.0 及び 7.1

対象台数：[redacted] 台

３）是正の内容

製造元（Cyberonics 社）による措置については、本事象の内容、存在するリスク、および推奨される対応方法を説明するレターの配布は20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より開始しているが、現在、取扱説明書の更新を行なっており、これらを郵送、もしくは販売員による手渡しにより顧客へ配布することとしている。

４）本邦における予防措置対応

①医療機関への対応

安全性情報（Field Safety Notice）が 20■ 年■ 月■ 日付で出された際と同様に、過去に他の製造販売業者により行われた治験、あるいは個人輸入にて本装置を使用した医師に対する情報提供を、製造元と協力して可能な限り行なうこととしている。

②添付文書（案）の変更

今回の外国措置を受け、本申請書に添付している添付文書（案）に下記の内容を追記することにより、当該事象の発生に対する注意喚起を行なうこととしている。

・低インピーダンス（インピーダンスの低下）は、リードの短絡やパルスジェネレータの故障等が想定されます。フォローアップマニュアルに従い、適切に確認・処置を行ってください。

⑩20■ 年■ 月■ 日付　顧客への安全性情報（Field Safety Notice）の配布

１）内容

本件(20■ 年■ 月■ 日付で公表)は、20■ 年■ 月■ 日付の顧客への安全性情報(Field Safety Notice）に関する続報情報である。

植込み術時などにパルスジェネレータの電池寿命を確認した際、想定されていた電池寿命より約 50%少ないという苦情が■ 件報告されたことを背景に調査されたものであり、原因は、パルスジェネレータの植込み術中に発生した静電気、もしくは他の手術時に使用した電気手術器による通電が原因と考えられた事象である。

安全性情報では、パルスジェネレータ植込み時に発生した静電気、あるいは電気手術器による通電により電池寿命が影響を受けた製品かどうかを、パルスジェネレータの植込み術時、もしくは植込み後に確認するためのシステム診断テストの実施方法を説明し、パルスジェネレータが影響を受けている場合にはどのように表示されるのかを具体的に示している。また、その表示が出た際の対処方法、ならびに当該事象の発生を最小限にするための注意事項を盛り込んだものである。

２）是正対象機種

今回の是正の対象となっている機種の情報は下記のとおりである。

VNS Therapy™ Demipulse Model 103 Generator
VNS Therapy™ Demipulse Duo Model 104 Generator

3）本邦における予防措置対応

電気手術器の使用、もしくは術中の静電気に関する記述は既に添付文書に注意文を掲載していたが、今回の安全性情報の発出にて新たに下記の注意文を追加するとともに、本邦の取扱説明書にCyberonics. Incが推奨するトラブルシューティング内容を記載した。

今回新たに追加した注意文

・術中にシステム診断を実施する際の最初のインタロゲーション時に、「Vbat＜EOS」と表示される場合は、取扱説明書のトラブルシューティングを参照してください。

＜参考＞既に添付文書に記載済みであった本事象に関連する注意文

・植込み術時、パルスジェネレータを術野に準備した後は、電気手術器の使用を避けること。
・トルクレンチで固定ネジを操作する際は、レンチのシャフト部に触れないよう注意してください。[固定ネジを通じてシャフトと電気回路が導通するため、静電気放電などが発生した場合にパルスジェネレータが破損することがあります。]